

# Математическо моделиране на нервни импулси

Янис Василев, Шенай Мустафа

*Факултет по математика и информатика, Софийски  
Университет “Св. Климент Охридски”*

6 юли 2015 г.

## **Анотация**

В настоящия доклад разглеждаме математическия модел, разработен от Алън Ходжкин и Андрю Хъксли, който описва протичането на нервни импулси. Резултатите от математическите изчисления са представени под формата на графики. Към всяка графика е приложена и интерпретация на получените резултати.

# Съдържание

<b>1</b>	<b>Увод</b>	<b>3</b>
<b>2</b>	<b>Устройство на мембраната и действието ѝ като кондензатор</b>	<b>4</b>
2.1	Капацитет . . . . .	4
2.2	Електрическо съпротивление . . . . .	5
2.3	Мембранен потенциал . . . . .	5
<b>3</b>	<b>Кабелно уравнение</b>	<b>7</b>
<b>4</b>	<b>Експериментални изследвания на Ходжкин и Хъкли</b>	<b>9</b>
4.1	Пространствена фиксация . . . . .	9
4.2	Фиксация на напрежението . . . . .	9
4.3	Фиксация на тока . . . . .	10
<b>5</b>	<b>Закон на Ходжкин-Хъкли</b>	<b>11</b>
5.1	Гранични условия . . . . .	11
5.2	Параметри . . . . .	12
5.3	Междинни стойности . . . . .	12
5.4	Фиксирано напрежение . . . . .	13
5.5	Дискретизация . . . . .	14
5.5.1	Канални уравнения . . . . .	14
5.5.2	Кабелно уравнение . . . . .	14
5.5.3	Разбиване на времето . . . . .	15
5.6	Решения на ЧДУ от тип бягаща вълна . . . . .	16
<b>6</b>	<b>Невронна мрежа с модел на Ходжкин-Хъкли</b>	<b>18</b>
<b>7</b>	<b>Резултати</b>	<b>19</b>
7.1	Равновесни функции . . . . .	23
7.2	Времеви функции . . . . .	24
7.3	Канални функции при фиксирано напрежение . . . . .	24
7.4	Нервен импулс . . . . .	24
7.5	Невронна мрежа . . . . .	25
<b>8</b>	<b>Библиография</b>	<b>26</b>

## 1. Увод

Многоклетъчните организми са изградени от милиарди разнообразни в структурно и функционално отношение клетки, обединени в органи. Съвкупността от тези органи представлява цялостният организъм. Независимо обаче от това голямо разнообразие, живият организъм функционира като едно хармонично цяло, което притежава механизми, чрез които се адаптира към динамиката на околната среда.

Тук се появява въпросът как организъмът обработва информацията, получена от околната среда. Например, ако човек докосне с ръка гореща печка, ръката трябва да изпрати сигнал до мозъка, който да запише данните и да изпрати обратно съобщение на ръката да се отдръпне. За да се разбере динамиката на процеса, е важно да се разбере структурата на нервните клетки и механизма на протичане на нервни импулси.

Нервната система е една от най-сложно устроените и функциониращи системи в човешкото тяло. Тя обединява и същевременно контролира всички процеси в човешкия организъм. Нервната система се дели на две части — централна и периферна нервна система, които въпреки разделението си функционират като едно цяло. Централната нервна система се състои от главен и гръбначен мозък. Нейната функция е да координира дейността на всички части на тялото. Периферната нервна система е продължение на централната нервна система. Основната ѝ функция е да свързва ЦНС с крайниците и органите на тялото при гръбначните организми.

Непрекъснато между двете системи се обменя информация посредством нерви, които съдържат както двигателни влакна, контролиращи функцията на мускулите, така и сетивни влакна, носещи сетивната информация. Тези нерви са тръбовидни влакна, които са изградени предимно от нервни клетки, наречени неврони. В по-сложните организми отделните неврони са изолирани от мастен слой, наречен миелин.

Невроните са тясно специализирани клетки с две основни функции — възбудимост и проводимост, като устройството им се различава от това на останалите клетки. Те са изградени от звездовидно тяло, няколко къси израстъци (дендрити) и един по-дълъг, наречен аксон. По краищата на невроните има множество окончания, наречени синаптични. Мястото, където се осъществява контактът между аксона на един неврон и дендритите на друг се нарича синапс. Веществото, което предава импулса на следващата клетка, се нарича медиатор.

## 2. Устройство на мембраната и действието ѝ като кондензатор

Биологичната мембрана (вж. [1]) е гранична клетъчна структура, разделяща цитоплазмата от извънклетъчната среда. През мембраната протича непрекъснат, контролиран обмен на вещества. По-голяма част от веществата са електролити и във водна среда се намират под формата на йони. Насоченото движение на заредени частици всъщност представлява протичане на електричен ток, затова преминаването на различните йони през мембраната представлява протичане през нея на йонни токове.

Плазмената мембрана е изградена от двоен липиден слой. В него са вградени мембранните белтъци, които изпълняват важни функции: транспортни, енергетични, структурни, сензорни и др.

### 2.1. Капацитет

Мембраната е изградена основно от липиди и протеини. Хидрофилните участъци от молекулите им, насочени към повърхността на мембраната, притежават функционални групи способни да се йонизират. Тези участъци, заедно с дифузията на йони от обкръжаващата ги водна среда, образуват периферни електрично заредени слоеве. Липофилните участъци от молекулите им, насочени към вътрешността на мембраната, не притежават такива групи. Те образуват централен диелектричен слой. Такава система по отношение на електричните си отношения представлява кондензатор и се характеризира с електричен капацитет. Той до голяма степен определя характера на протичане на биоелектричните процеси във времето, т.е. от него зависи скоростта на провеждане на импулса по мембраната.

Имайки свойството на кондензатор, мембраната е способна да натрупва електричен заряд, получен от разликата в броя на йоните от двете ѝ страни. Това натрупване на заряд на свой ред предизвиква възникване на потенциална разлика между вътрешната и външна страна на мембраната. В кондензатора потенциалната разлика  $V$  е свързана със заряда  $Q$  чрез съотношението:

$$Q = CV.$$

Физичната величина, характеризираща протичането на тока, се нарича сила на тока. Силата на тока се бележи с  $I$  и е равна на заряда, преминал за единица време през напречното сечение на проводника.

$$I = \frac{dQ}{dt}.$$

Следователно токът, протичащ през мембраната, се характеризира с равенството

$$I = C \frac{dV}{dt}.$$

## 2.2. Електрическо съпротивление

Биологичната мембрана в зависимост от проникваемостта си оказва съпротивление на преминаващите през нея йони, а с това и на протичащите йонни токове. Ето защо мембраната се характеризира с електрическо съпротивление  $R$ .

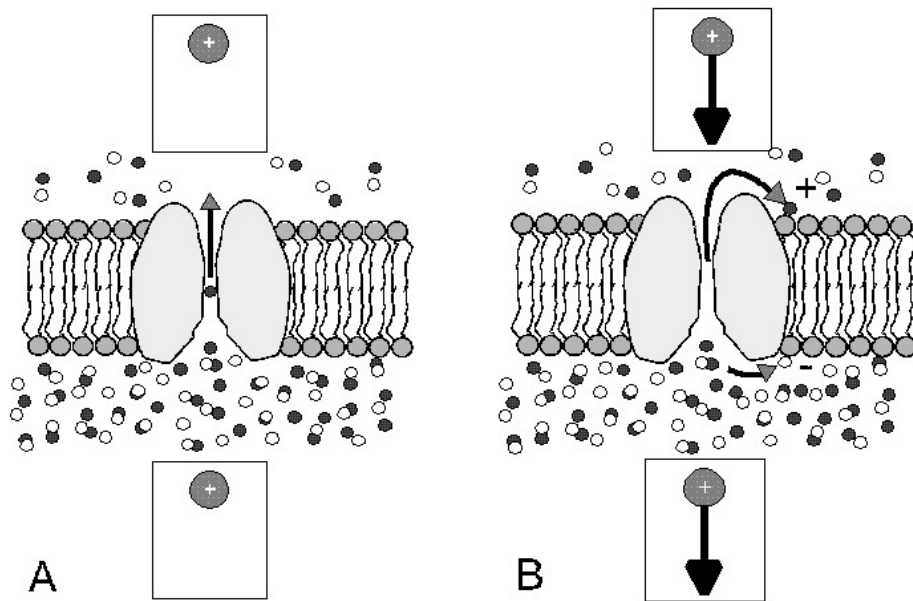
Енергията, необходима да навлезе даден йон в липидния слой на мембраната е толкова голяма, че би трябвало да се очаква, че тя ще е практически непроницаема за йони. Експериментите обаче показват, че биологичните мембрани имат измерима проводимост за аниони и катиони. Тази пропускливост се дължи на специализирани мембранни протеини, които действат като преносители или йонни канали.

Скоростта на преминаването на йони може да се опише чрез електрическото съпротивление на мембраната  $R$ , което се измерва в омега на квадратен сантиметър ( $\frac{\Omega}{cm^2}$ ).

## 2.3. Мембранен потенциал

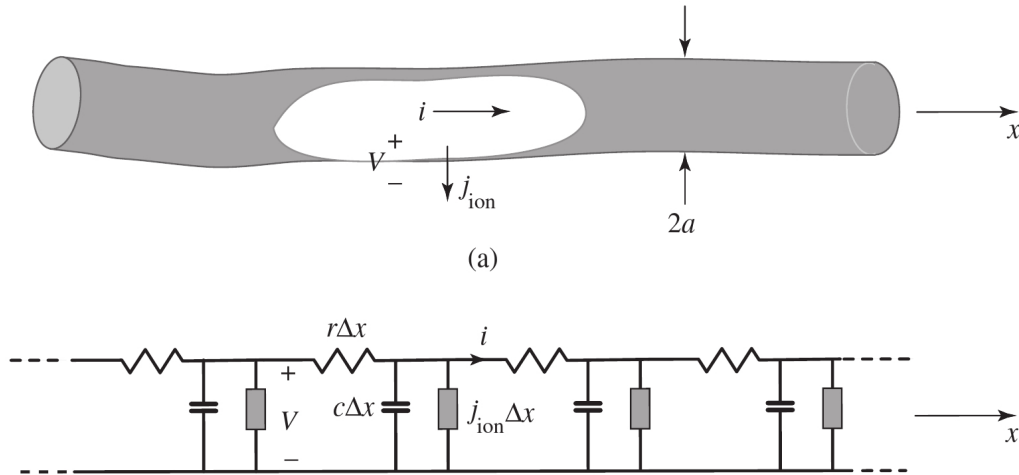
Да предположим, че мембраната на фиг 1 има канали, проникваеми единствено за калиеви йони. Отначало каналите й са затворени, а в двата участъка има различна концентрация на калиеви йони: в долния участък (цитоплазмата на клетка) те са около 40 пъти повече. Поради електронеутралния характер на разтворите потенциалната разлика е равна на нула. Това е така, тъй като зарядът  $Q = 0$ . Постоянното термично движение на йоните е причина те да се движат хаотично, но те не могат да преминат през мембраната, която е непроницаема, а проникваемите канали са затворени.

Да приемем, че в дадена точка каналите се отварят. Тогава, тъй като в цитоплазмата има в пъти повече  $K^+$ , това означава, че толкова по-голяма е вероятността да се пренесе йон от нея към околната среда, отколкото в обратната посока (фиг. 1А). Този пренос увеличава заряда в горната част с един положителен заряд, а в долната част – с един отрицателен заряд. Това разделяне на заряда е причина за възникване на електростатична сила, действаща в обратна на йонния поток посока. Резултатът е, че преносът на йони през мембраната ще продължи докато потокът в двете посоки се изравни. Възникналата потенциална разлика се нарича равновесен потенциал или често “потенциал на Нернст”.



Фигура 1: Мембрана с канал, селективен за катиони (черните кръгчета), разделяща разтворите на околната среда (горе) и цитоплазмата (долу). А) При отваряне на канала, катион от цитоплазмата преминава през него. В) След преминаване на катиона, възниква потенциална разлика, маркирана със знаци + и – в близост до мембраната. В правоъгълниците е показана електрическата сила, действаща върху йона в двата случая: няма електрическа сила в случай А, но възниква сила в противоположна на преноса посока в случай В.

### 3. Кабелно уравнение



Фигура 2: Съответната схема може да бъде използвана за извеждането на уравнението на кабела, където  $i$  е токът, преминаващ през аксона

Нека с  $i(x, t)$  да означим тока, протичащ през аксона в точката  $x$  и момента  $t$ , а с  $j(x, t)$  - тока, протичащ през мембраната.

Да припомним закона за запазване на електричния заряд - пълният заряд, сумата от положителните и отрицателните заряди, в електрически изолирана система не се изменя, независимо от това какви процеси се извършват вътре в системата. Следователно

$$i(\xi, t) - i(\xi + \Delta\xi, t) = \int_{\xi}^{\xi + \Delta\xi} j(x, t) dx \quad (1)$$

Чрез формулата на централните правоъгълници (вж. [2]):

$$\int_a^b f(x) dx = (b - a) f\left(\frac{a + b}{2}\right) + O((b - a)^3)$$

апроксимираме дясната страна в (1) и получаваме

$$i(\xi, t) - i(\xi + \Delta\xi, t) = j\left(\xi + \frac{\xi}{2}, t\right) \Delta\xi + O(\Delta\xi^3).$$

Делим двете страни на  $\Delta\xi$ :

$$\frac{i(\xi, t) - i(\xi + \Delta\xi, t)}{\Delta\xi} = j\left(\xi + \frac{\xi}{2}, t\right) + O(\Delta\xi^2).$$

Пускаме  $\Delta\xi \rightarrow 0$  и получаваме

$$-\frac{\partial i}{\partial \xi} = j(\xi, t) \quad (2) \quad \text{Диференциална форма на закона за запазване на електричния заряд}$$

От закона на Ом (токът  $J$  в даден проводник е пропорционален на напрежението  $V$ , приложено към краищата му:  $J = \frac{V}{R}$ ) имаме:

$$V(\xi + \Delta\xi) - V(\xi) = \int_{\xi}^{\xi + \Delta\xi} j R dx,$$

$$V(\xi + \Delta\xi) - V(\xi) = Rj\left(\xi + \frac{\xi}{2}, t\right).$$

Пускаме  $\Delta\xi \rightarrow 0$  и получаваме

$$\frac{\partial V}{\partial \xi} = Rj(\xi, t) \quad \text{Диференциална форма на закона на Ом}$$

$$j(\xi, t) = \frac{1}{R} \frac{\partial V}{\partial \xi} \quad (3)$$

Заместваме (3) в (2) и получаваме

$$-\frac{1}{R} \frac{\partial^2 V}{\partial \xi^2} = J(\xi, t).$$

При капацитет  $C$ ,  $J$  може да бъде изразено чрез изменението на  $V$  по  $t$ :

$$-\frac{1}{R} \frac{\partial^2 V}{\partial \xi^2} = C \frac{\partial V}{\partial t} + J, \quad (4)$$

където  $C \frac{\partial V}{\partial t}$  е капацитивният ток, а  $J$  - трансмембранный ток (капацитивен ток + дифузионен ток)



## 4. Експериментални изследвания на Ходжкин и Хъксли

Изследванията, проведени в лабораторията на Ходжкин и неговите колеги върху електрическите свойства на гигантски аксони на някои главоноги довеждат до едно от най-големите постижения на биофизиката и неврофизиологията – изграждането на модел на аксона, описващ както процесите и параметрите на генериране и разпространение на нервния импулс, така и кабелните свойства и параметрите на аксона в състояние на покой. Успешното му създаване се базира на голям обем от експериментални наблюдения и количествени резултати за протичането на мембранни йонни токове и възникване на нервни импулси в наблюдаваните обекти.

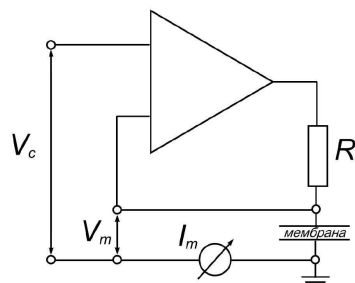
### 4.1. Пространствена фиксация

Основната цел на разработената експериментална методика е да се предотврати разпространяването на възникващия в изследвания аксон нервен импулс. Това се постига чрез въвеждане на метален проводник (с много ниско електрическо съпротивление) във вътрешността на клетката и потапянето на аксона в среда с ниско омово съпротивление (морска вода) (вж. [3]).

Тази техника се нарича пространствена фиксация. В един пространствено фиксиран аксон всички мембранни параметри стават независими от пространствената координата, т.е не се менят по дължина на аксона. Така, ако е предизвикан токов импулс, в изследвания участък на аксона би се генерирал потенциал на действие, който възниква едновременно по цялата дължина на участъка между фиксиращите електроди.

### 4.2. Фиксация на напрежението

Фиксацията на напрежението се постига чрез използването на диференциален усилвател (фиг. 3). На единия от входовете му се подава командно напрежение ( $V_c$ ), а на другия с помощта на двойка електроди – мембранный потенциал ( $V_m$ ). Диференциалният усилвател функционира така, че на изхода му протича ток, докато съществува разлика между командното напрежение и мембранный потенциал. Този ток се подава на мембраната и довежда до промяна на потенциала ѝ, докато той стане равен на командното напрежение. На изхода на усилвателя тогава може да бъде измервана силата на тока ( $I_m$ ), протекъл през мембраната при промяна на мембранный потенциал. Тази техника на измерване с усилвател с обратна връзка се използва, за да се контролира мембранный потенциал чрез командното напрежение.



Фигура 3: Схема на метода на фиксация на напрежението

### 4.3. Фиксация на тока

При този метод пространствено фиксираният аксон се възбужда от токов импулс вместо от управляващо командно напрежение. При тези условия, при постоянна сила на тока (която може и да е равна на нула) след подаване на токов импулс при определени условия се генерира мембранен потенциал на действие. Именно чрез използване на този метод са установени прагът на генериране на акционен потенциал, времето на появяване, формата, амплитудата и продължителността му и други важни свойства на мембранныя потенциал на действие.

## 5. Закон на Ходжкин-Хъксли

$$\frac{1}{rc} \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} - \frac{\partial V}{\partial t} = \frac{J(x, t)}{c} \quad (5)$$

$$\frac{\partial m}{\partial t} = \frac{m_0(V(x, t)) - m(t)}{\tau_m(V(x, t))} \quad (6)$$

$$\frac{\partial h}{\partial t} = \frac{h_0(V(x, t)) - h(t)}{\tau_h(V(x, t))} \quad (7)$$

$$\frac{\partial n}{\partial t} = \frac{n_0(V(x, t)) - n(t)}{\tau_n(V(x, t))} \quad (8)$$

На база на описаните в 4. експерименти, трансмембраният ток:

$$\begin{aligned} J(x, t) = & 2\pi a G_{Na} m^3(x, t) h(x, t) (V(x, t) - V_{Na}) + \\ & + G_K n(x, t)^4 (V(x, t) - V_K) + \\ & + G_L (V(x, t) - V_L) \end{aligned} \quad (9)$$

Тогава от (4) получаваме (5). Системата от (5), (6), (7) и (8) представлява закона на Ходжкин-Хъксли, където:

$$\begin{aligned} \alpha_m(v) &= \frac{0.1(v-25)}{\exp\left(\frac{v-25}{10}\right)-1} & \alpha_h(v) &= 0.07 \exp\left(\frac{v}{20}\right) & \alpha_n(v) &= \frac{0.01(v-10)}{\exp\left(\frac{v-10}{10}\right)-1} \\ \beta_m(v) &= 4 \exp\left(\frac{v}{18}\right) & \beta_h(v) &= \frac{1}{\exp\left(\frac{v-30}{10}\right)+1} & \beta_n(v) &= 0.125 \exp\left(\frac{v}{80}\right) \\ \tau_m(v) &= \frac{1}{(\alpha_m(v)+\beta_m(v))} & \tau_h(v) &= \frac{1}{(\alpha_h(v)+\beta_h(v))} & \tau_n(v) &= \frac{1}{(\alpha_n(v)+\beta_n(v))} \\ m_0(v) &= \frac{\alpha_m(v)}{(\alpha_m(v)+\beta_m(v))} & h_0(v) &= \frac{\alpha_h(v)}{(\alpha_h(v)+\beta_h(v))} & n_0(v) &= \frac{\alpha_n(v)}{(\alpha_n(v)+\beta_n(v))} \end{aligned} \quad (10)$$

$a$  е радиус на аксона,  $V_{Na}$ ,  $V_K$  и  $V_L$  са потенциали, а  $G_{Na}$ ,  $G_K$  и  $G_L$  - проводимост съответно на натриеви, калиеви и “изтичащи” йони.

Уравнението (5) получаваме, като разделим двете страни на (4) на капацитета  $C$ .

### 5.1. Гранични условия

Необходими са ни гранични условия, които да позволят системата на Х. Х. да се разглежда като задача на Коши (и, съответно, да бъде решена числено).

Нека в първата четвърт на аксона началното напрежение да бъде предварително зададеното  $v_0$ , а в останалата му част - 0. Това представлява начално условие за функцията  $V$ . Начални условия имаме и за  $m$ ,  $h$  и  $n$  - искаме те да съвпадат със съответно  $m_0$ ,  $h_0$  и  $n_0$ .

Освен това, нека при ненулево време в началото и в края на аксона напрежението винаги да бъде нулево.

Разбира се, моделът предполага, че само един нервен импулс може да протича едновременно.

## 5.2. Параметри

Аксона се характеризира с редица свойства, като например дължина и дебелина. При работата си с аксон на калмар, Ходжкин и Хъксли установяват експериментално граници, както и статистически средни стойности за тези параметри. За опростени сметки Х. и Х. са използват "стандартни" параметри (вж. [3, с. 73]), които при наличието на мощна изчислителна техника губят практическо значение.

Означение	Мерни единици	min	max	средно
$X$	$cm = 10^{-2}m$	-	-	1
$a$	$\mu m = 10^{-6}m$	-	-	238
$\rho$	$\Omega \times cm = 10^{-2}\Omega \times m$	-	-	35.4
$C$	$\mu F/cm^2 = 10^{-2}F/m^2$	0.8	1.5	0.91
$G_{Na}$	$mS/cm^2 = 10^1 S/m^2$	65	260	120
$G_K$	$mS/cm^2 = 10^1 S/m^2$	26	49	34
$G_L$	$mS/cm^2 = 10^1 S/m^2$	0.13	0.5	0.26
$V_{Na}$	$mV = 10^{-3}V$	95	119	109
$V_K$	$mV = 10^{-3}V$	-9	-14	-11
$V_L$	$mV = 10^{-3}V$	4	22	11

$X$  - дължина на аксона

$a$  - радиус на аксона

$\rho$  - съпротивимост на цитоплазмата

$C$  - Капацитет за единица площ

$G_{Na}$ ,  $G_K$  и  $G_L$  - Максимална проводимост за единица площ

$V_{Na}$ ,  $V_K$  и  $V_L$  - Дифузионни потенциали

## 5.3. Междинни стойности

Някои стойности, използвани за изчисления

$r$  - Надлъжно съпротивление за единица дължина, измервана в  $\Omega \times m$

$$r = \frac{\rho}{\pi a^2}$$

$c$  - Проводимост за единица дължина, измервана в  $\frac{F}{m}$

$$c = 2\pi aC$$

#### 5.4. Фиксирано напрежение

Имаме 3 уравнения (6), (7), (8) от един вид, затова ще решим само (6) и ще обобщим резултатите.

Искаме да намерим как  $m(x, t)$  зависи от времето при фиксирано напрежение, тоест при фиксирана стойност на  $V(x, t)$  в точката  $(x_0, t_0)$ .

Нека за простота с  $V$ ,  $m_0$  и  $\tau_m$  (без аргументи) означим съответно стойностите на функциите в точката  $(x_0, t_0)$ .

Следователно получаваме

$$\begin{aligned}m'(t) &= \frac{m_0 - m(t)}{\tau_m}, \\m'(t) + \frac{1}{m(t)}\tau_m &= \frac{m_0}{\tau_m}, \\m(t) &= e^{-\int \frac{dt}{\tau_m}} \left( C + \int \frac{m_0}{\tau_m} e^{\int \frac{dt}{\tau_m}} dt \right), \\m(t) &= e^{-\frac{t}{\tau_m}} \left( C + m_0 \int e^{\frac{t}{\tau_m}} d\left(\frac{t}{\tau_m}\right) \right), \\m(t) &= e^{-\frac{t}{\tau_m}} C + m_0.\end{aligned}$$

Сега, нека искаме  $m(t)$  да е равно на предварително фиксирана константа  $q$  в 0:

$$m(0) = m_0 + e^{-\frac{0}{\tau_m}} C = q$$

Тогава:

$$C = q - m_0$$

Ако поискаме  $m(0) = m_0(0)$ , то крайното решение ще бъде:

$$m(t) = m_0 + e^{-\frac{t}{\tau_m}} (m_0(0) - m_0). \quad (11)$$

## 5.5. Дискретизация

Нека  $X, T$  са съответно дължината на аксона и времето, за което наблюдаваме процеса.

Функциите  $V, m, h$  и  $n$  от уравненията на Ходжкин-Хъксли имат еднаква дефиниционна област. Нека в нея въведем мрежата

$$\begin{aligned} D &:= \{D_{\Delta x} \times D_{\Delta t}\} \\ D_{\Delta x} &:= \{x_i = i\Delta x, i = \overline{0, \text{seg}_x}\} \\ D_{\Delta t} &:= \{t_i = i\Delta t, i = \overline{0, \text{seg}_t}\} \end{aligned}$$

С  $V_i^j$  означаваме приближеното решение в т.  $(x_i, x_j)$ . За  $m, h$  и  $n$  приемаме аналогични означения.

### 5.5.1. Канални уравнения

Нека да разгледаме уравнение (6):

$$\frac{\partial m}{\partial t} = \frac{m_0(V(x, t)) - m(t)}{\tau_m(V(x, t))}.$$

Апроксимирайки производната с разделени разлики напред и пренебрегвайки остатъчния член, получаваме:

$$\begin{aligned} \frac{m_i^{j+1} - m_i^j}{\Delta t} &= \frac{m_0(V_i^j) - m_i^j}{\tau_m(V_i^j)}, \\ m_i^{j+1} &= \frac{\Delta t}{\tau_m(V_i^j)}(m_0(V_i^j) - m_i^j) + m_i^j, \end{aligned}$$

с грешка  $O(\Delta t^2)$ .

Аналогично получаваме:

$$\begin{aligned} h_i^{j+1} &= \frac{\Delta t}{\tau_h(V_i^j)}(h_0(V_i^j) - h_i^j) + h_i^j \\ n_i^{j+1} &= \frac{\Delta t}{\tau_n(V_i^j)}(n_0(V_i^j) - n_i^j) + n_i^j \end{aligned}$$

### 5.5.2. Кабелно уравнение

Нека означим с  $J_i^j$ :

$$J_i^j = 2\pi a G_{Na} (m_i^j)^3 h_i^j (V_i^j - V_{Na}) + G_K (n_i^j)^4 (V_i^j - V_K) + G_L (V_i^j - V_L)$$

От уравнение (9) следва, че  $J_i^j \approx J(x, t)$   
 Нека разгледаме уравнение (5):

$$\frac{1}{rc} \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} - \frac{\partial V}{\partial t} = \frac{J(x, t)}{c}$$

Ако апроксимираме първата производна с разлики напред, а втората - с централни разлики от втори ред, (вж. [4]) получаваме явна двуслойна диференчна схема:

$$\frac{1}{rc} \frac{V_{i+1}^j - 2V_i^j + V_{i-1}^j}{\Delta x^2} - \frac{V_i^{j+1} - V_i^j}{\Delta t} = \frac{J_i^j}{c},$$

$$V_i^{j+1} = \frac{\Delta t}{c} \left( \frac{V_{i+1}^j - 2V_i^j + V_{i-1}^j}{r\Delta x^2} - J_i^j \right) + V_i^j,$$

с грешка  $O(\Delta t \Delta x^2 + \Delta t^2)$ .

### 5.5.3. Разбиване на времето

За числена устойчивост е необходимо да имаме положителни коефициенти в апроксимацията на (5). За целта ни е необходимо преобразуване:

$$V_i^{j+1} = \frac{\Delta t}{c} \left( \frac{V_{i+1}^j - 2V_i^j + V_{i-1}^j}{r\Delta x^2} - J_i^j \right) + V_i^j,$$

$$V_i^{j+1} = \frac{\Delta t}{rc\Delta x^2} V_{i+1}^j + \frac{\Delta t}{rc\Delta x^2} V_{i-1}^j + \left( 1 - \frac{2\Delta t}{rc\Delta x^2} \right) V_i^j - \frac{\Delta t J_i^j}{c}.$$

Нетривиално тук е единствено:

$$1 - \frac{2\Delta t}{rc\Delta x^2} \geq 0,$$

$$\Delta t \leq \frac{rc\Delta x^2}{2}.$$

За да имаме със сигурност числена устойчивост, нека

$$\Delta t = \frac{rc\Delta x^2}{3}$$

Тогав грешката за  $V$  става

$$O(\Delta t \Delta x^2 + \Delta t^2),$$

$$O(\Delta x^2 \Delta x^2 + \Delta x^4) = O(\Delta x^4).$$

## 5.6. Решения на ЧДУ от тип бягаща вълна

Някои периодични функции имат апроксимации от тип “бягаща вълна”.

Нека имаме непрекъснатата функция на две променливи  $f(x, t)$  такава, че при две произволни фиксирани стойности  $t_0$  и  $t_1$  на  $t$ , имаме линейна зависимост между  $f(x, t_0)$  и  $f(x, t_1)$ . Тогава очевидно можем да намерим функция  $\hat{f}(x - \lambda t)$ ,  $\lambda \in \mathbb{R}$ , която да апроксимира  $f(x, t)$ , при това  $\hat{f}(x - \lambda t) = y \sin(kx - zt + \varphi)$  за константи  $y$ ,  $k$  и  $z$ . Тоест имаме периодична функция (вълна), която се “движи” във времето (ако приемем, че  $t$  описва време). При  $\lambda = 0$  се получава т. нар. “стояща вълна”.

Бягащите вълни често се използват за описание на процеси, зависещи от време  $t$  и позиция  $x$ . Такъв случай имаме в модела на Ходжкин-Хъксли.

Уравнението на Кабела

$$\frac{1}{rc} \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} - \frac{\partial V}{\partial t} = \frac{J(x, t)}{c}, \quad (12)$$

което описва нервния импулс, е бягаща вълна, за която  $V(x, t) = \hat{V}(x - vt)$ .

$x$  и  $t$  са ограничени от промеливата  $\varepsilon = x - vt$ , където  $v$  е скоростта на разпространение на бягащата вълна.

Следователно частните производни на  $x$  и  $t$  в уравнение (5) са свързани по следния начин:

$$\frac{\partial V}{\partial x} = \frac{d\hat{V}}{d\varepsilon} \frac{\partial \varepsilon}{\partial x} = \frac{d\hat{V}}{d\varepsilon}$$

и

$$\frac{\partial V}{\partial t} = \frac{d\hat{V}}{d\varepsilon} \frac{\partial \varepsilon}{\partial t} = -v \frac{d\hat{V}}{d\varepsilon}$$

Така системата на Х. Х. може при апроксимация чрез бягаща вълна да се сведе система от ОДУ. За удобство до края на главата ще пропускате шапката над  $V$ . Така след полагането  $W := \frac{dV}{d\varepsilon}$  закона на Х. Х. придобива вида:

$$\begin{aligned} \frac{dV}{d\varepsilon} &= W \\ \frac{dW}{d\varepsilon} &= rJ + rcW \\ \frac{dm}{d\varepsilon} &= \frac{m - m_0(V)}{v\tau_m(V)} \\ \frac{dh}{d\varepsilon} &= \frac{h - h_0(V)}{v\tau_h(V)} \\ \frac{dn}{d\varepsilon} &= \frac{n - n_0(V)}{v\tau_n(V)} \end{aligned}$$

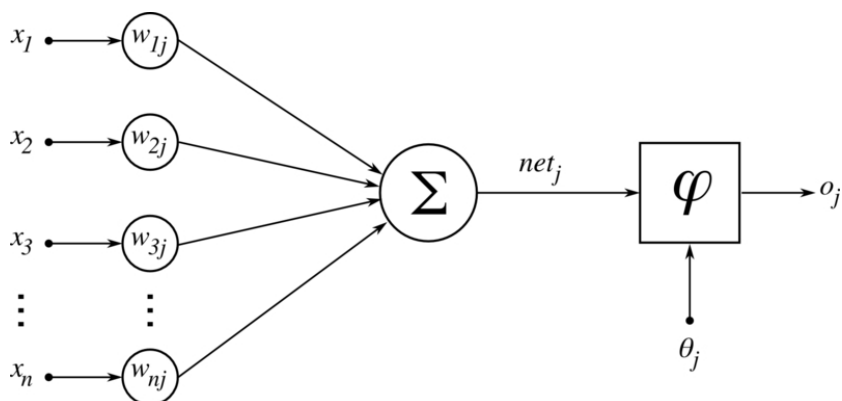


Десните страни на уравненията не зависят от  $\varepsilon$ . Такива уравнения се наричат автономни. Те ни позволяват да опишем фазовото пространство чрез вектора  $(W, V, m, h, n)$ . Съответният вектор от производни  $(\frac{dW}{d\varepsilon}, \frac{dV}{d\varepsilon}, \frac{dm}{d\varepsilon}, \frac{dh}{d\varepsilon}, \frac{dn}{d\varepsilon})$  има стационарна точка в  $(0, 0, 0, 0, 5293, 0, 59612, 0, 31768)$  (вж. [3, с. 82]). За да имаме добро приближение е необходимо да се нагласи параметъра  $v$  (скоростта на вълната) според останалите параметри така, че при  $\varepsilon \rightarrow \infty$  състоянието на системата да бъде стационарно.

## 6. Невронна мрежа с модел на Ходжкин-Хъксли

Във виртуалния интелект усилено се използват изкуствени невронни мрежи. Математически, те се отличават от биологичните с простотата на моделите си (вж. [5]). За модел се взима претеглен ориентиран граф, чиито върхове са функции. Използват се не само ациклични, но и циклични графи - в такъв случай мрежата се нарича рекурентна.

За модели на синапсите се приемат ребрата на графа. На базата на модела на Маккалок - Питтс (вж. [3, с. 41]), в който аксона не влияе върху тока, всеки дендрит (входна част на синапса) има точно определено тегло (реално число).



Фигура 4: Токовете  $x_n$  се умножават по теглата  $w_n$ . След това, ако сборът им  $net_j$  надминава прага  $\theta_j$  то токът в края на аксона е  $\varphi(net_j)$ , където  $\varphi$  се нарича активационна функция. В противен случай неврона “поглъща” тока. Нагласянето на теглата (и понякога праговете и активационните функции) спрямо целта на мрежата се нарича обучение.

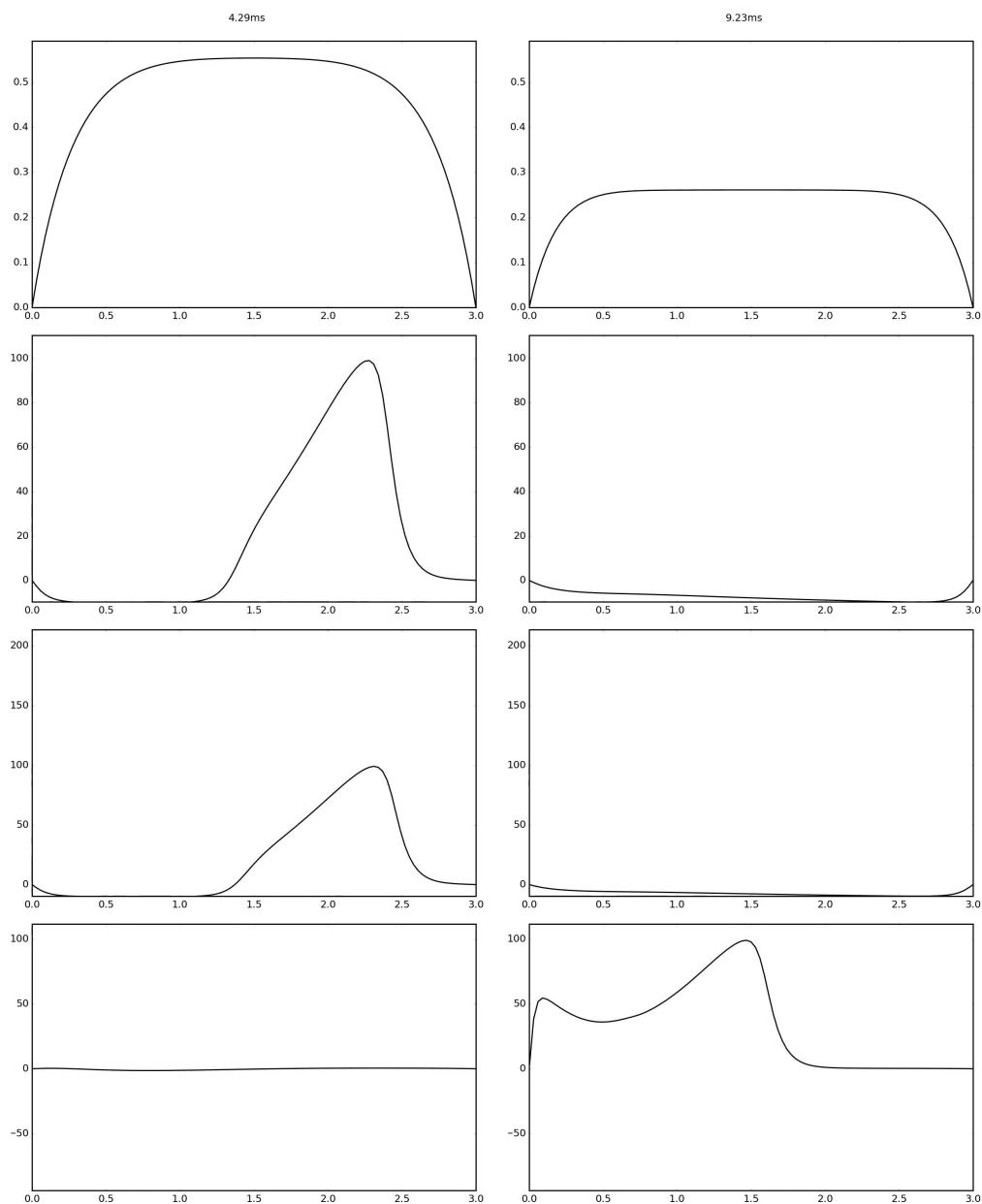
Ако се използва модела на Ходжкин-Хъксли, то активационната функция ще бъде равна на стойността на  $V(x, t)$  в края на аксона в последния момент от процеса. Тоест, след изграждане на мрежа, обучението ѝ се свежда до намиране на тегла за синапсите.

Намирането на подходящи за целта параметри за модела на Х. Х. за отделните неврони, обаче, е трудоемка задача. Затова приемаме, че всеки параметър е случайна величина, равномерно разпределена от  $min$  до  $max$  стойността си в таблица 5.2. За простота допускаме, че теглата също са равномерно разпределени в интервала  $[0.75, 0.90]$  случайни величини.

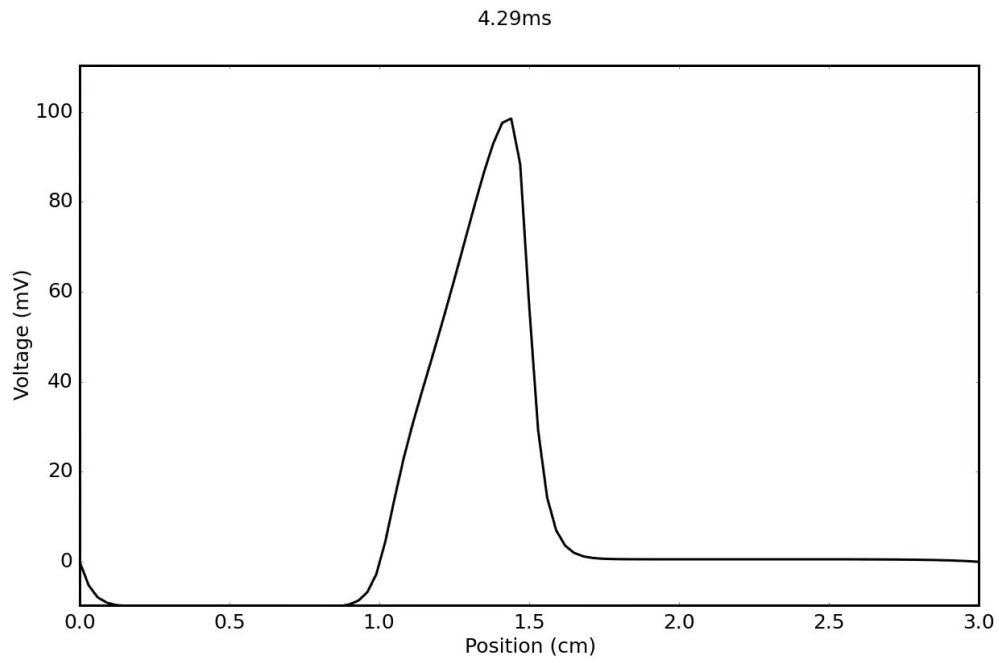
Предполагаме, че през аксона може да протича само един импулс едновременно. Тогава графът на мрежата е кореново дърво (електричните синапси са двупосочни (вж. [3, с. 40]), както и някои химични (вж. [6]), но обратното движение е прекалено слабо, за да бъде графа на мрежата неориентиран).

## 7. Резултати

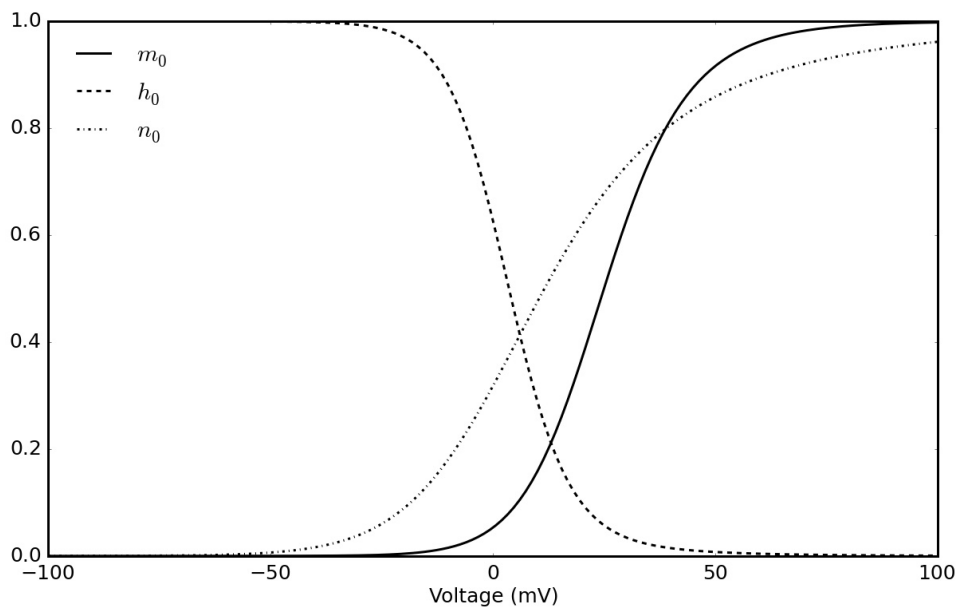
Фигура 5: Нервен импулс при начално напрежение  $0mV$ ,  $100mV$ ,  $200mV$  и  $-100mV$  при фиксирано време  $4.29$  и  $9.23$  ms



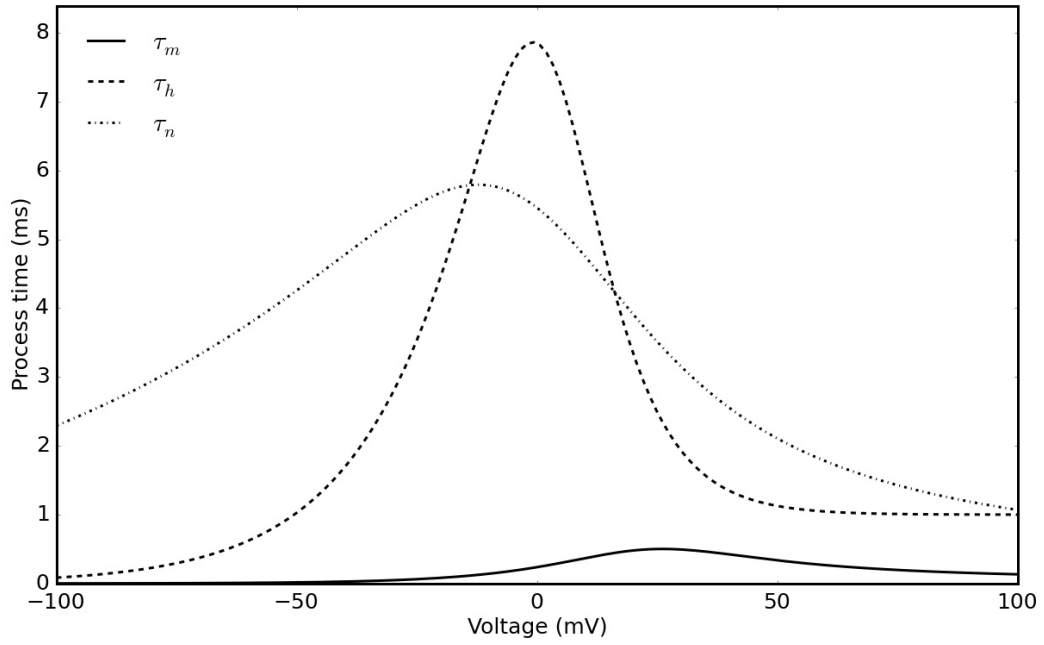
Фигура 6: Нервен импулс при начално напрежение  $100\text{mV}$  и радиус  $50\ \mu$



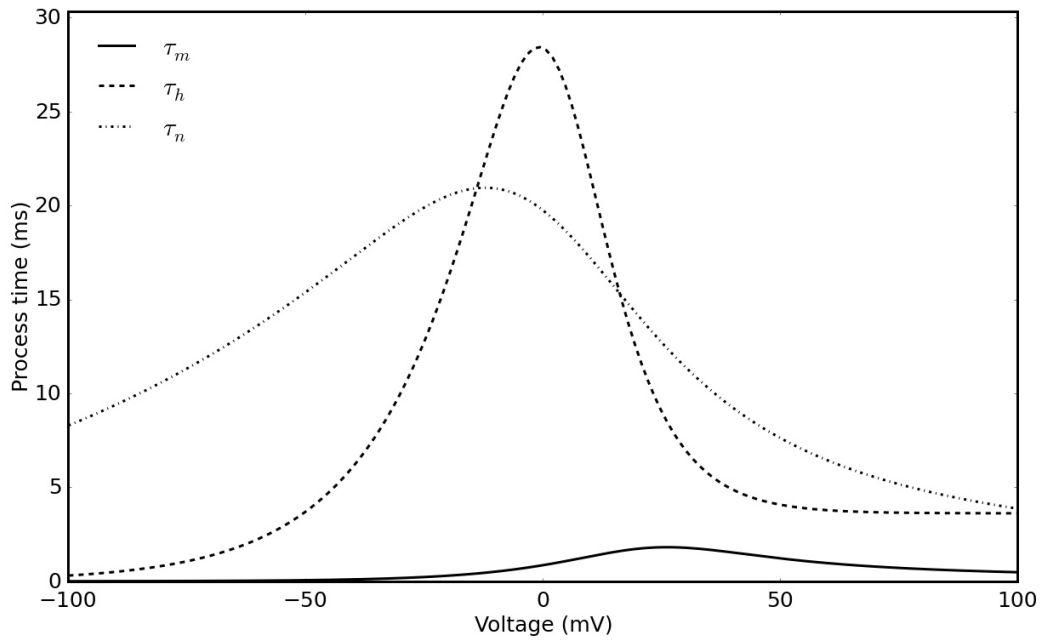
Фигура 7: Равновесни функции



Фигура 8: Времеви функции

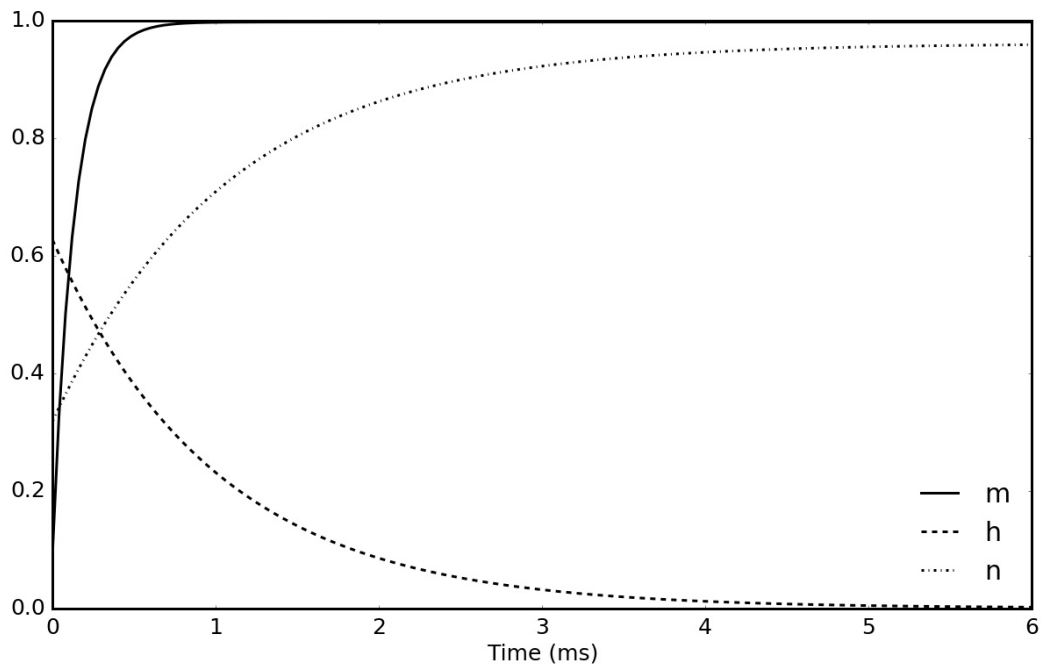


(a) Температура 6.3°C

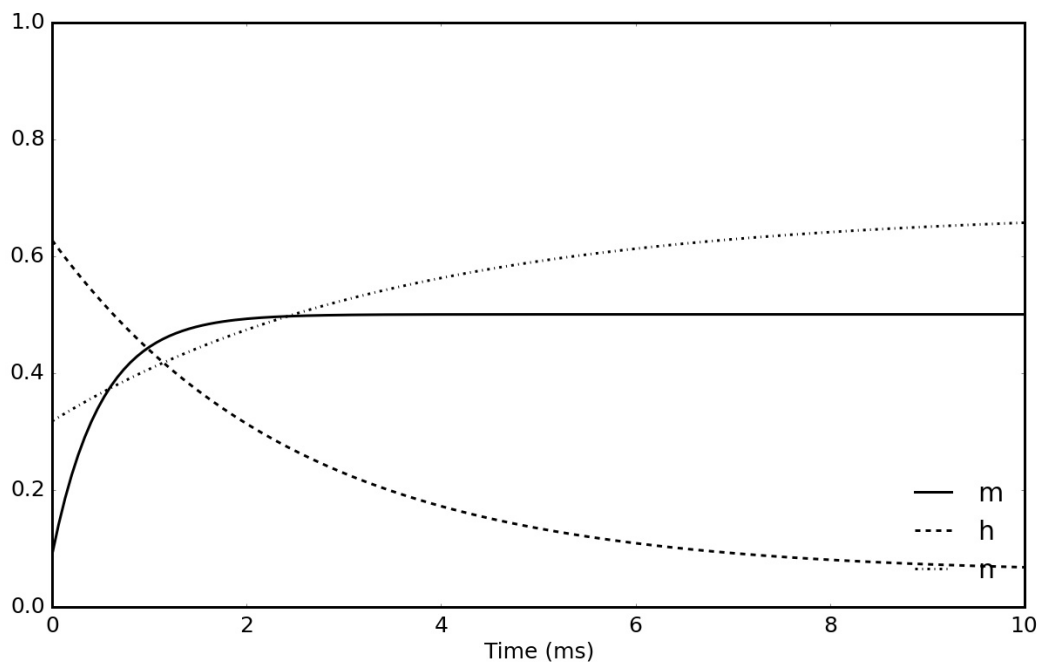


(б) Температура 18°C

Фигура 9: Канални функции

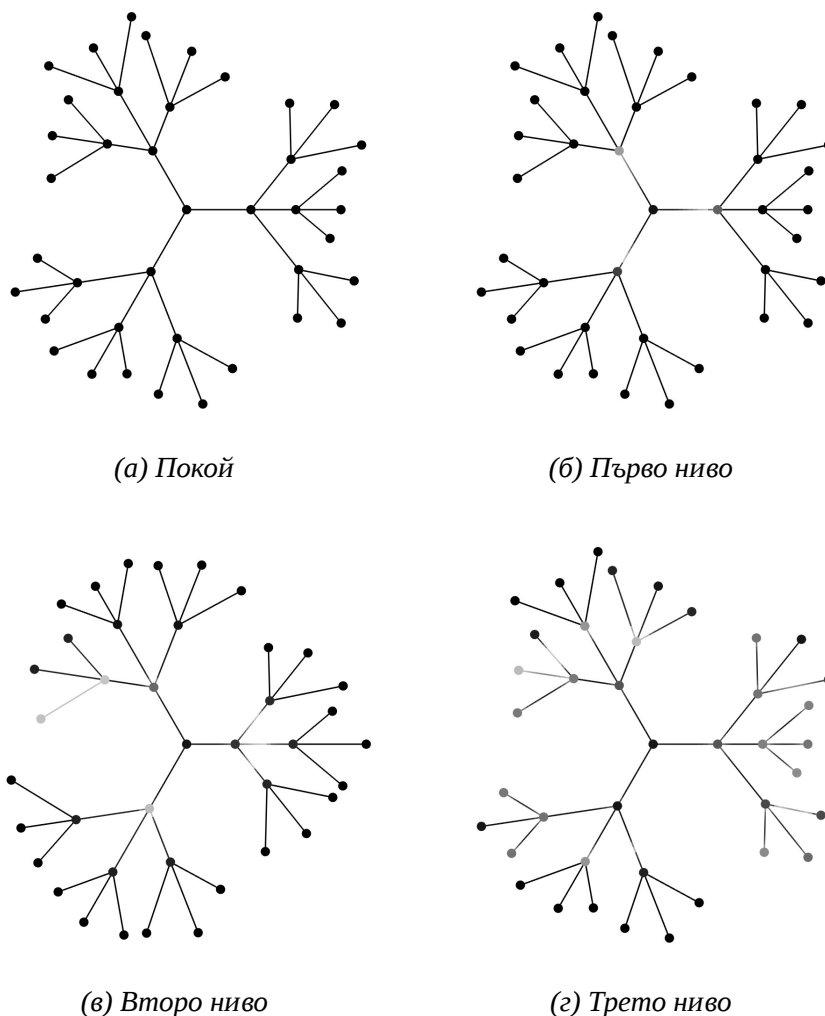


(a) Напряжение (100 mV)



(б) Напряжение (25 mV)

Фигура 10: Импулс, минаващ през съответното ниво на невронна мрежа



## 7.1. Равновесни функции

Нека да разгледаме изменението на  $m_0$ ,  $h_0$  и  $n_0$  (фиг. 7)

Забелязваме, че с увеличаване на напрежението  $m_0$  и  $n_0$  растат, докато  $h_0$  се понижава. Това означава, че при покачване на мембранното напрежение проводимостта на натриевите каналчета се увеличава. В резултат на това положителните натриеви йони навлизат в цитоплазмата и увеличават мембрания потенциал още повече. Ако този потенциал е достатъчно голям протича нервен импулс. При това напрежение калиевите каналчета се отварят, докато натриевите се затварят с разлика от няколко милисекунди. Калиевите йони бързо излизат от аксона и мембрания потенциал отново се понижава (достига спокойно състояние).

## 7.2. Времени функции

Нека с  $\tau_m$ ,  $\tau_h$ ,  $\tau_n$  означим времето, за което протича процеса съответно на отваряне на натриевите каналчета, затваряне на натриевите каналчета и отваряне на калиевите каналчета. В една координатна система ще покажем как при изменение на напрежението (абцисната ос) се променя времето (ординатната ос) за протичане на съответния процес.

От фиг. 8а виждаме, че при покачване на напрежението отварянето на натриевите каналчета става най-бързо, което позволява навлизането на натриеви йони в цитоплазмата. След това започва отварянето на калиевите каналчета и затваряне на натриевите каналчета с минимална разлика във времето.

От фиг. 8б забелязваме, че по-високите температури водят до по-високи времеви константи т.е изпълнението на процесите се забавя.

## 7.3. Канални функции при фиксирано напрежение

От уравнение (11), описано в 5.4, при фиксирано напрежение  $100\text{ mV}$  получаваме в аналитичен вид функциите  $m$ ,  $h$  и  $n$  (фиг. 9а). Както при временевите функции, забелязваме че функцията, отговаряща за отварянето на натриеви каналчета ( $m$ ) достига равновесното си състояние първа, докато функцията, отговаряща за затварянето им ( $h$ ) достига това състояние значително (в дадения случай 4 пъти) по-бавно.

Интересното е, че функцията, отговаряща за затварянето на калиеви каналчета ( $n$ ), достига равновесно състояние без да бъдат напълно отворени калиевите каналчета.

При аналогично решение с напрежение  $25\text{ mV}$  (фиг. 9б) вече става ясно, че при фиксирано напрежение каналните функции достигат равновесно състояние без да бъдат напълно отворени/затворени съответните каналчета.

## 7.4. Нервен импулс

Съществен за изследването на неврона е въпросът как протича нервният импулс. Модела на Ходжкин-Хъксли и численото му решение (5.5.2) дава един сравнително добър отговор на въпроса.

На фиг. 5 се вижда поведението на функцията  $V(x, t)$  при фиксирано  $t$  и статистически средни параметри от (таблица 5.2). Интересното е, че при начално напрежение по-малко от волт ( $1000\text{ mV}$ ) напрежението в края на аксона в края на процеса клони или към  $100\text{ mV}$ , или към  $0\text{ mV}$ .

При намаляване на радиуса на аксона (фиг. 6) се наблюдава значително забавяне на процеса.

Това поражда въпроса кои параметри по какъв начин влияят върху процеса. Модела на Ходжкин-Хъксли има 10 параметъра, към които могат да бъдат добавени още температура и начално напрежение, както и аргументите на  $V$



( $x$  и  $t$ ). Тоест имаме 14-мерна функция. При липсата на аналитично решение са системата на Х. Х. намирането за зависимостта на  $V$  от параметрите на модела е трудоемка задача.

За това изграждаме корелационна матрица на базата на нервни импулси при 500 различни комбинации на параметрите на модела на Х. Х. от таблица 5.2.

Correlation matrix	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.
1. Initial voltage	1.00													
2. End voltage	0.91	1.00												
3. Temperature	0.05	0.07	1.00											
4. Time	-0.13	-0.12	-0.05	1.00										
5. Length	0.00	-0.01	-0.05	0.23	1.00									
6. Radius	-0.03	-0.02	0.01	-0.21	0.03	1.00								
7. Cytoplasm resistivity	0.11	0.12	0.05	0.16	0.06	-0.11	1.00							
8. Capacitance	-0.08	-0.09	-0.07	0.14	-0.02	-0.07	-0.03	1.00						
9. Max sodium conductance	-0.01	0.02	0.01	0.11	0.00	0.12	-0.00	0.03	1.00					
10. Max potassium conductance	0.03	-0.01	-0.06	0.01	-0.03	-0.09	-0.05	0.04	0.17	1.00				
11. Max leakage conductance	-0.01	-0.02	0.03	-0.09	0.02	-0.08	-0.02	-0.12	0.07	0.12	1.00			
12. Sodium diffusion potential	-0.03	-0.05	-0.05	0.13	-0.03	-0.10	0.10	-0.17	-0.04	0.06	0.08	1.00		
13. Potassium diffusion potential	0.01	-0.02	0.02	0.06	0.07	0.01	-0.01	-0.05	-0.02	0.00	-0.04	0.13	1.00	
14. Leakage diffusion potential	0.01	-0.00	0.00	0.06	0.05	-0.09	0.06	0.09	0.02	0.04	-0.08	-0.11	-0.03	1.00

Виждаме изключително висока корелация между началното и крайното напрежение. Висока корелация показват също така времето за протичане на импулса и дължината на аксона. Това се потвърждава и от резултатите от фиг. 6.

## 7.5. Невронна мрежа

На база на 6. е изградена невронна мрежа с разклоненост на дървото 3. Мрежата е изобразена чрез радиален чертеж на фиг. 10 (корена на дървото е в центъра).

За нагледност клоните показват цялостното протичане на импулса - използвана е линейна скала от май-малкото (черно) до най-голямото (бяло) напрежение в съответния аксон. Дължините на аксоните са пропорционални на дължините на съответните клони. Системата от уравнения на модела се решава числено по метода от 5.5. за всеки неврон.

На фиг. 10а е показана системата в състояние на покой. При подаване на импулс от  $300mV$  на корена започва разпространение по невроните от първият слой (фиг. 10б), след което се наблюдава забавяне на импулса в дясното поддърво (фиг. 10в). На фиг. 10г е показано състояние, при което импулса протича в 13 от 27-те листа на дървото. Ясно е, че при стохастични стойности на параметрите на модела на Х. Х. се наблюдава голямо разнообразие в скоростта и в силата на импулса, протичащ през отделните неврони.

## 8. Библиография

- [1] Шуменски Университет “Епископ Константин Преславски”. Електрични свойства на мембраните. Потенциал на действие., 2012.
- [2] Боянов Б. *Лекции по числени методи*. 2008.
- [3] Scott A. *Neuroscience: A Mathematical Primer*. 2002.
- [4] Димова С, Черногорова Т и Йотова А. Диференчни методи за уравнението на топлопроводността, 2008.
- [5] Anderson J. *An Introduction to Neural Networks*.
- [6] Anderson P A. Physiology of a bidirectional, excitatory, chemical synapse, 1985.